오스테도®정6밀리그램(듀테트라베나진)
오스테도®정9밀리그램(듀테트라베나진)
오스테도®정12밀리그램(듀테트라베나진)

㈜한독테바

전문의약품

[원료약품 및 분량] 1정(360.5 mg) 중

오스테도정 6밀리그램

- 유효성분 : 듀테트라베나진(별규) ... 6 mg
- 첨가제(타르색소) : 적색40호, 청색2호
- 기타 첨가제 : 만니톨, 만니톨(분무건조), 미결정셀룰로오스, 부틸히드록시아니솔, 부틸히드록시톨루엔, 산화폴리에틸렌, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II보라색(85F100011), 포비돈, 폴리소르베이트80

오스테도정9밀리그램

- 유효성분 : 듀테트라베나진(별규) ... 9 mg
- 첨가제(타르색소) : 청색2호
- 기타 첨가제 : 만니톨, 만니톨(분무건조), 미결정셀룰로오스, 부틸히드록시아니솔, 부틸히드록시톨루엔, 산화폴리에틸렌, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II파란색(85F90637), 포비돈, 폴리소르베이트80

오스테도정12밀리그램

- 유효성분 : 듀테트라베나진(별규) ... 12 mg
- 첨가제(타르색소) : 청색2호, 황색5호
- 기타 첨가제 : 만니톨, 만니톨(분무건조), 미결정셀룰로오스, 부틸히드록시아니솔, 부틸히드록시톨루엔, 산화폴리에틸렌, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II베이지색(85F170047), 포비돈, 폴리소르베이트80

[성상]

오스테도정6밀리그램: 보라색의 원형 필름코팅정

오스테도정9밀리그램: 파란색의 원형 필름코팅정

오스테도정12밀리그램: 베이지색의 원형 필름코팅정

[효능·효과]
헌팅톤 무도병의 증상 개선

[용법·용량]

1. 투여방법

   이 약의 용량은 무도병 증상의 감소 및 내약성을 바탕으로 하여 환자별로 개별적으로 결정한다. 테트라베나진(이 약과 관련 있는 VMAT2 억제제)에서 약물을 전환한 것이 아닌 환자에게 이 약을 처음 투여하는 경우, 이 약의 권장 시작용량은 1일 1회 6 mg이다.

   이 약의 용량은 1주일 간격으로 1일 6 mg씩 증량하며, 권장용량범위는 1일 6 mg-48 mg, 최대 권장용량은 1일 48 mg이다.

   총 1일 용량이 12 mg 이상인 경우, 2회로 나누어 투여한다.

   이 약은 식사와 함께 투여한다.

   이 약은 통째로 삼킨다. 정제를 씹거나 부수거나 분할하지 않는다.

2. 테트라베나진에서 이 약으로 전환하는 환자

   테트라베나진을 중단하고 그 다음 날 이 약의 투여를 시작한다. 테트라베나진에서 이 약으로 전환하는 환자에 대해 권장되는 이 약의 초기 투여요법은 표1.과 같다.

표1. 테트라베나진에서 이 약으로 전환 시, 권장되는 초기 투여요법

현재 테트라베나진의 1일 용량	이 약의 초기 투여요법
12.5 mg	6 mg, 1일 1회
25 mg	6 mg, 1일 2회
37.5 mg	9 mg, 1일 2회
50 mg	12 mg, 1일 2회
62.5 mg	15 mg, 1일 2회
75 mg	18 mg, 1일 2회
87.5 mg	21 mg, 1일 2회
100 mg	24 mg, 1일 2회

   이 약으로 전환한 후, 일주일 간격으로 약물의 용량을 조정할 수 있다.

3. 강력한 CYP2D6 억제제와 병용 시 용량 조절

   강력한 CYP2D6 억제제(예, 파록세틴, 플루옥세틴 및 부프로피온과 같은 항우울제, 퀴니딘)를 복용중인 환자의 경우, 이 약의 총 1일 용량은 36 mg(최대 1회 용량 18 mg)을 초과해서는 안 된다 [사용상의 주의사항 5. 상호작용 1)항 참조].

4. 치료의 중단 및 중지

   이 약의 치료는 점감(tapering)을 하지 않고 중단할 수 있다. 1주일 이상 치료를 중지한 후 이 약의 치료를 재개할 때 이 약은 다시 용량적정을 해야 한다. 이 약의 치료 중지기간이 1주일 미만인 경우, 용량적정 없이 이전 유지 용량으로 치료를 재개할 수 있다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

   이 약은 헌팅톤병 환자에서 우울증과 자살충동 및 자살행동(자살경향성)의 위험을 증가시킬 수 있다. 이 약의 사용을 고려하고 있다면 무도병 증상 치료에 대한 임상적인 필요성과 우울증 및 자살경향성 위험 간의 균형을 살펴야 한다. 우울증의 발생 또는 악화, 자살경향성, 행동상의 특이한 변화에 대해 환자를 면밀하게 모니터링 한다. 환자와 보호자 및 가족들에게 우울증과 자살경향성에 대한 위험을 고지하여야 하며, 우려되는 행동을 하는 경우, 담당 의사에게 즉시 알리도록 지시하여야 한다.

   우울증, 자살시도 또는 자살생각은 헌팅톤병에서 빈도가 증가하므로 이러한 병력이 있는 환자를 치료할 때 특별히 주의를 기울여야 한다. 이 약은 자살충동이 있는 환자와 우울증 치료를 하지 않았거나 우울증이 적절하게 치료되지 않은 환자에게 투여하지 말아야 한다.

   12주, 이중 눈가림, 위약 대조 시험에서, 이 약으로 치료받은 환자의 2%에서 자살생각이 보고되었으나, 위약 투여군에서는 보고되지 않았다; 자살 시도 및 자살은 보고되지 않았다. 이 약으로 치료를 받은 환자의 4%에서 우울증이 보고되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

   1) 헌팅톤병 환자 중, 자살충동이 있거나, 우울증을 치료받지 않았거나 적절하게 치료하지 않은 환자

   2) 간장애 환자 [9. 간장애 환자에 대한 투여 항 참조]

   3) 레서르핀을 복용 중인 환자: 이 약을 시작하기 최소 20일 전에 레서르핀 투여를 중단하여야 한다 [5. 상호작용 3)항 참조].

   4) 모노아민 산화효소 억제제(MAOIs)를 복용 중인 환자: 이 약은 MAO 억제제와 병용 투여하지 말아야 하며, MAO 억제제 치료를 중단한 지 14일 이내에 투여해서는 안 된다.

   5) 테트라베나진 또는 발베나진을 복용 중인 환자.

3. 이상반응

   헌팅톤 무도병 증상을 가진 환자를 대상으로 하는 무작위 배정, 12주, 위약 대조 임상시험(이 약 및 위약 투여군 각 45명)에서 이 약 투여군의 8% 이상에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 졸음, 설사, 구강건조 및 피로였다. 이 약을 투여받은 환자의 4% 이상에서 발생하고 위약을 투여 받은 환자보다 발생율이 높았던 이상반응은 표2.에 요약되어 있다.

표2. 이 약을 투여 받은 환자의 4 % 이상에서 경험하고 위약군보다 발생률이 높은 헌팅톤 무도병 환자에서의 이상반응

이상반응	이 약 (N=45), %	위약 (N=45), %
졸음	11	4
설사	9	0
구강건조	9	7
피로	9	4
요로감염	7	2
불면증	7	4
불안	4	2
번비	4	2
타박상	4	2

   7%의 환자가 하나 이상의 이상반응으로 인하여 시험 약물의 용량을 감량하였다. 이 약을 투여 받은 환자에서 용량 감량을 유발한 가장 흔한 이상반응은 어지럼증(4%)이었으며, 2%의 환자는 초조로 인해 중단하였다.

4. 일반적 주의

   1) 헌팅톤병 환자의 임상적 악화 및 이상사례

   헌팅톤병은 기분, 인지, 무도병, 강직 및 기능적 능력 등이 시간의 흐름에 따라 변화하는 것을 특징으로 하는 진행성 장애이다. 이 약을 비롯한 VMAT2 억제제들은 기분, 인지, 강직 및 기능적 능력의 악화를 유발할 수 있다. 처방의는 무도병 증상에 대한 효과 및 진정/졸음, 우울증 및 자살경향성, 파킨슨증, 정좌불능, 안절부절증 및 인지기능 감퇴를 포함하는 발생 가능한 이상반응을 평가함으로써 환자들에게 있어서의 이 약의 필요성을 주기적으로 재평가해야 한다. 이상반응과 기저질환의 진행을 구분하는 것이 어려울 수도 있다; 약물 용량을 줄이거나 투여를 중단하는 것이 임상의가 두 가능성을 구분하는 데에 도움이 될 수 있다. 일부 환자에서는 기저의 무도병 증상이 시간이 흐름에 따라 자연적으로 개선될 수 있고, 이에 이 약의 필요성이 감소될 수도 있다.

   2) QTc 연장

   이 약은 QT 간격을 연장시킬 수 있으나 권장용량 범위 내로 투여될 경우 그 연장의 정도가 임상적으로 유의하지 않다.

   선천성 QT연장 증후군을 가진 환자 및 심장부정맥 병력이 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다. 특정 상황들은 다형성 심실 빈맥(torsade de pointes) 및/또는 돌연사의 발생 위험성을 증가시킬 수 있으며, 이는, 다음의 경우들을 포함하여 QTc 간격을 연장시키는 약물들의 사용과 관련이 있다; 서맥, 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증, QTc 간격을 연장시키는 다른 약물과의 병용, 선천적인 QT 간격 연장

   3) 신경이완제 악성증후군 (Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)

   신경이완제 악성증후군(NMS)으로 불리우는 치명적일 수 있는 증후군이 도파민성 신경전달을 감소시키는 약물과 관련하여 보고된 바 있다. 이 약을 투여 받은 환자에서 NMS가 관찰되지 않은 반면, 테트라베나진을 투여 받은 환자에서는 관찰된 바 있다. 임상의는 NMS와 관련된 징후 및 증상에 대해 모니터링해야 한다. NMS의 임상징후는 초고열증, 근육강직, 정신상태 변화 및 자율신경 불안정 징후(불규칙한 맥박 또는 혈압, 빈맥, 발한 및 부정맥)등이다. 추가 징후들로서 크레아티닌 포스포키나아제 상승, 마이오글로빈뇨, 횡문근융해증 및 급성 신부전등이 있을 수 있다. NMS의 진단은 복잡할 수 있다; 다른 중대한 질환(예, 패혈, 전신감염) 및 치료하지 않거나 적절하게 치료되지 않은 추체외로장애가 유사한 징후 및 증상등을 나타낼 수 있다. 감별진단에서 중요하게 고려해야 할 사항은 중추성 항콜린제 독성, 열사병, 약물열 및 1차 중추신경계 병리 등이다.

   NMS의 관리는 다음을 포함해야 한다.; 이 약을 즉시 중단, 집중적인 증상치료 및 의학적 모니터링, 수반되는 (특정 치료법이 있는)중대한 의학적 문제들의 치료. NMS에 대해 일반적으로 합의된 특정한 약물 치료요법은 없다.

   NMS의 재발은 약물치료의 재개와 함께 보고된 바 있다. NMS에서 회복된 후 이 약의 치료가 필요한 경우 환자에게 재발의 징후가 나타나는지 모니터링 해야 한다.

   4) 정좌불능, 초조 및 안절부절증

   이 약은 헌팅톤병 환자에서 정좌불능, 초조 및 안절부절증의 위험을 증가시킬 수 있다.

   헌팅톤 무도병 환자를 대상으로 한 12주, 이중 눈가림, 위약 대조 시험에서 정좌불능, 초조 또는 안절부절증이 위약을 투여받은 환자의 2%에서 보고된 것에 비해 이 약으로 치료받은 환자의 4%에서 보고되었다.

   이 약을 받은 환자들은 정좌불능 발생의 지표가 될 수 있는 안절부절증과 초조의 징후 및 증상에 대해 모니터링 되어야 한다. 이 약으로 치료하는 동안 환자에게 정좌불능이 발생한 경우, 이 약의 용량을 감량해야 한다; 일부 환자에서는 치료의 중단이 필요할 수도 있다.

   5) 파킨슨증

   이 약은 헌팅톤병 또는 지연성 운동이상증 환자에서 파킨슨증을 유발할 수 있다. 파킨슨증은 다른 VMAT2 억제제들에서도 관찰되어 왔다.

   헌팅톤병의 경우 기저질환 과정의 일부로 강직이 발생할 수 있기 때문에 잠재적인 약물유발 파킨슨증과 기저의 헌팅톤병 진행을 구분하는 것이 어려울 수 있다. 약물유발 파킨슨증은 무도증을 치료하지 않은 경우보다 일부 헌팅톤병 환자에서 더 큰 기능장애를 유발할 가능성이 있다.

   지연성 운동이상증에 이 약으로 치료한 환자들에서 파킨슨증에 대한 시판 후 케이스들이 보고되었다. 징후 및 증상으로서 서동증, 보행장애(몇몇 케이스에서 낙상을 일으킴), 진전의 발생 또는 악화 등이 보고되었다. 대부분의 케이스에서 파킨슨증의 발생은 이 약으로 치료를 시작하거나 용량을 증가시킨 후 첫 2주 내에 일어났다. 추적조사 결과가 있는 케이스들을 보았을 때, 이 약의 치료를 중단 시 파킨슨증은 해결되는 것으로 확인되었다.

   이 약으로 치료하는 동안 환자에게 파킨슨증이 발생하면, 이 약의 용량을 감량하여야 한다; 일부 환자에서는 이 약 치료의 중단이 필요할 수도 있다.

   6) 진정 및 졸음

   진정은 이 약의 일반적인 용량 제한적 이상반응이다. 헌팅톤 무도병 환자를 대상으로 한 12주, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험에서, 졸음은 위약을 투여한 환자의 4%, 이 약으로 치료한 환자의 11%에서 보고되었고, 피로의 경우는 위약을 투여한 환자의 4%, 이 약으로 치료한 환자의 9%에서 보고되었다.

   환자는 이 약의 유지용량에 도달하고, 이 약이 어떻게 영향을 미치는지 알 때까지, 자동차를 운전하거나 위험한 기계류를 조작하는 것과 같이 주의력을 요구하는 활동을 해서는 안 된다.

   7) 고프로락틴혈증

   혈청 프로락틴 수치는 이 약의 개발 프로그램에서 평가되지 않았다. 테트라베나진은 사람에서 혈청 프로락틴 농도를 증가시킨다. 건강한 지원자에게 25 mg의 테트라베나진을 투여한 후 혈장 프로락틴의 최고치가 4~5 배 증가하였다.

   시험관 내 조직배양 실험에서 인체에서 유방암의 약 1/3이 프로락틴 의존적임을 확인하였고, 이는 이전에 유방암이 발견되었던 환자에게 이 약의 사용을 고려시, 잠재적으로 중요한 요소임을 나타낸다. 무월경, 유즙분비증, 여성유방증 및 발기부전은 혈청 프로락틴 농도의 증가로 유발될 수 있지만, 대부분의 환자에서 혈청 프로락틴 증가의 임상적인 중요성은 알려져 있지 않다.

   이 약 또는 테트라베나진 개발 프로그램에서 평가되지는 않았지만, 혈청 프로락틴 수치의 만성적 증가는 낮은 수치의 에스트로겐과 골다공증 위험의 증가와 관련이 있다. 중추성 고프로락틴혈증에 대한 임상적 의심이 있는 경우 적절한 실험실적 검사를 실시해야 하며, 이 약의 중단을 고려해야 한다.

   8) 멜라닌 함유 조직에 결합

   이 약 또는 그 대사산물은 멜라닌 함유 조직에 결합하므로, 시간이 흐름에 따라 이러한 조직에 축적될 수 있다. 이는 이 약이 장기간 사용 후 이러한 조직에 독성을 유발할 수 있다는 가능성을 제기한다. 개와 같은 색소 종(pigmented species)에서의 만성 독성시험에서 눈에 대한 안과학적 검사와 현미경 검사는 수행된 바 없다. 사람에서 수행된 안과 모니터링으로는 장기간 노출 후 상해가 발생할 가능성을 배제하기는 어렵다. 이 약이 멜라닌 함유 조직에 결합하는 것에 대한 임상적인 관련성은 알려져 있지 않다. 주기적으로 안과적인 모니터링을 하는 것에 대해 정해진 권고사항은 없지만, 처방의는 이 약을 장기간 사용시 안과적인 영향이 있을 수 있음을 인지하고 있어야 한다.

   9) CYP2D6 대사저하 환자

   이 약 및 그 대사체의 약동학이 약물 대사 효소를 발현하지 않는 환자에서 체계적으로 평가된 바 없지만, α-HTBZ 및 β-HTBZ에 대한 노출은 강력한 CYP2D6 억제제를 투여했을 때와 유사하게 증가할 가능성이 있다(약 3배). CYP2D6 대사저하 환자에서 이 약의 1일 용량은 36mg (최대 1회 용량 18mg)을 초과하지 않아야 한다.

5. 상호작용

   1) 강력한 CYP2D6 억제제

   이 약을 안정적인 용량으로 유지하고 있던 환자에게 강력한 CYP2D6 억제제를 추가하는 경우, 이 약 용량의 감량이 필요할 수 있다. 강력한 CYP2D6 억제제(예, 파록세틴, 플루옥세틴, 퀴니딘, 부프로피온)와의 병용은 이 약의 활성형 디히드로 대사체의 전신 노출을 약 3배 증가시키는 것으로 나타났다. 강력한 CYP2D6 억제제를 복용하는 환자에서, 이 약의 1일 용량은 36 mg을 초과해서는 안되며 이 약의 1회 용량은 최대 18 mg을 초과해서는 안 된다.

   2) 레서르핀

   레서르핀은 VMAT2에 비가역적으로 결합하며, 그 기간은 수일이다. 처방의는 이 약을 처방하기 전에 과량투여의 위험성과 중추신경계의 세로토닌과 노르에피네프린의 큰 고갈을 감소시키기 위해 무도병 증상이 다시 나타나기를 기다려야 한다. 레서르핀을 중단한 후 이 약을 시작하기 전까지 적어도 20일의 간격을 두어야 한다. 이 약과 레서르핀은 병용해서는 안 된다.

   3) MAO 억제제(Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOIs)

   이 약은 MAO 억제제를 복용하는 환자에게 금기이다. 이 약은 MAO 억제제와 함께 사용하거나 MAO 억제제 치료를 중단한지 14일 이내에 사용해서는 안 된다.

   4) 신경이완제

   이 약과 도파민 길항제 또는 항정신병약을 병용하였을 때, 파킨슨증, 신경이완제 악성증후군(NMS) 및 정좌불능의 위험이 증가될 수 있다.

   5) 알코올 또는 다른 진정제

   알코올 또는 다른 진정제는 상가효과가 있을 수 있으며, 진정과 졸음을 악화시킬 수 있다.

   6) 테트라베나진 또는 발베나진과의 병용

   이 약은 현재 테트라베나진 또는 발베나진을 투여하는 환자에게 금기이다. 이 약은 테트라베나진 중단 다음 날 시작할 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

   1) 임부

   임부에서의 이 약 사용이 발달상의 위험과 관련 있다는 적절한 자료는 없다. 기관 형성기의 랫드에게 이 약을 투여했을 때, 태아의 발달에 명확한 유해반응을 초래하지 않았다. 그러나, 임신 및 수유 중의 랫드에 대한 테트라베나진 투여는 사산 및 출생 후 출생아 사망 증가의 결과를 낳았다.

   2) 수유부

   모유 내에 이 약 또는 대사체의 존재, 수유를 받는 영아에 대한 영향 또는 모유 생성에 미치는 약물의 영향에 대한 자료는 없다. 모유 수유에 대한 발달 및 건강상의 이익은 수유부에 대한 이 약의 임상적인 필요성과 수유를 받는 영아에 대한 잠재적인 유해 반응과 함께 고려되어야 한다.

7. 소아에 대한 투여

   소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

   이 약의 임상 시험은 충분한 수의 65세 이상 환자를 포함하지 않았다. 보고된 다른 임상 경험에서 고령자와 젊은 환자 간의 반응 차이가 확인되지 않았다. 일반적으로, 고령자에서의 용량 선정은 주의를 기울여야 한다. 보통, 용량 범위내에서 가장 낮은 용량으로 시작하고, 더 높은 빈도로 간, 신장, 심장의 기능장애 및 동반질환 또는 다른 약물 치료를 감안해야 한다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

   간장애가 이 약 및 그 일차 대사체의 약동학에 미치는 영향은 연구된 바 없다. 그러나, 테트라베나진으로 수행된 임상시험에서 간장애 환자의 경우 테트라베나진과 그 활성대사산물의 노출이 크게 증가하였다. 이 노출 증가의 임상적 중요성은 평가된 바 없지만, 중대한 이상반응의 위험이 더 크다는 우려 때문에 이 약의 간장애 환자에서의 사용은 금기이다.

10. 과량 투여시의 처치

    테트라베나진의 문헌에 100 mg부터 1 g 범위의 과량 투여에 대해 보고된 바 있다. 과량 투여로 인해 다음 이상반응들이 발생하였다: 급성 근 긴장 이상, 안구운동발작, 구역 및 구토, 발한, 진정, 저혈압, 착란, 설사, 환각, 발적 및 진전. 치료는 중추신경계에 작용하는 약물의 일반적인 과량 투여 관리 조치들로 이루어진다. 일반적인 지지요법과 대증요법이 권장되며, 심박과 활력징후가 모니터링 되어야 한다. 과량투여를 관리할 때, 여러 약물이 관련되었을 가능성을 항상 고려해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

    1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

    2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

    1) 약리작용

    (1) 작용기전

    이 약이 헌팅톤 무도병의 증상 개선에 효과를 나타내는 정확한 기전은 알려지지 않았으나, 신경말단에서 모노아민(예, 도파민, 세로토닌, 노르에피네프린 및 히스타민)의 가역적인 제거제로서의 효과가 관련 있다고 여겨진다. 이 약의 주요 순환성 대사체(α-HTBZ과 ß-HTBZ)는 VMAT2의 가역적 억제제로 모노아민이 소포로 흡수되는 것을 감소시키며, 저장된 모노아민 저장을 감소시킨다.

    (2) 약력학

    ① 심장 전기 생리학

    최대 권장용량에서 이 약은 임상적으로 유의미한 QT 간격의 연장을 유발하지 않는다. 건강한 CYP2D6 대사 표현형 별(extensive 또는 intermediate 및 poor metabolizer) 지원자를

[보관 및 유효기간]
MAT 400-33-100070.01
(듀테트라베나진)
오스테도정
Austedo tablets
400-33-100070.01
100187_s3

전문의약품

MAT 400-33-100070.01
한독테바

Nosco®
complete packaging | individual solutions™
NOSCO GRAPHIC SERVICES
11200 88th Avenue, Pleasant Prairie, WI 53158 | Phone: 847.336.4200
Serving Nosco Facilities in Illinois, Texas, Pennsylvania and New York.
Proof A
7/11/2023

Product Information
Item: 400-33-100070.01
Eval: X5738560
Cust: CEPHALON, INC.
Size: +30. x +12.25
Cephalon Job Number:
NA
Iteration/Draft No:
3.0
Cephalon Art Date:
20-6-23
Cephalon Item Description:
AUSTEDO PI-MG KR

Specified Colors
Black
Head to Head
Item Group: EVEJNC

Approved By
Name
Date
☐OK to Print ☐New Proof Required
We must have signed proof before we can begin production.

This proof is to show size, copy placement and color break. Spot PMS colors will be matched on press to: PMS Book, 4 Color Process Digital Color Guide, Extended Gamut Digital Color Guide and/or approved color standards. 4 Color Process proofs are verified to G7 standards and approved for color match.

PDF/X overprint
When correctly rendered in compliance with PDF/X standards no 'x' should appear in any box.
Please check overprint settings should you see an 'x'

대상으로 실시한 임상시험에서 QTc 연장에 대한 노출-반응을 분석한 결과에 따르면, 이 약 24 mg 및 48 mg 단회 투여 후 노출에서 임상적으로 유의미한 QTc 연장효과는 배제될 수 있다.

ⓒ 멜라닌 결합

이 약 및 그 대사체는 색소성 쥐(pigmented rats)의 멜라닌을 포함하는 조직(즉, 눈, 피부, 털)에 결합한다. 방사성 동위원소로 표지된 이 약을 단회 경구 투여하였을 때, 투여 후 35일째에 눈과 털에서 방사능이 여전히 검출되었다.

2) 약동학적 정보

최대 25 mg까지 경구투여 후, 이 약의 혈장 중 농도는 이 약의 활성 중수소화된 디히드로대사체(HTBZ), α-HTBZ 및 ß-HTBZ에 대한 광범위한 간 대사로 인해 일반적으로 검출한계 이하였다. 이 약의 단회(6 ~ 24 mg) 또는 다회 투여 후(7.5 ~ 22.5 mg 1일 2회), 활성 대사체에 대한 C_{max} 및 AUC의 선형 용량 의존성이 관찰되었다.

(1) 흡수

이 약의 경구 투여 후, 흡수 정도는 최소 80 %였다.

경구 투여 후 이 약의 혈장 중 농도는 일반적으로 검출 한계 이하였다. 중수소화된 α-HTBZ와 ß-HTBZ의 최고 혈장 중 농도(C_{max})는 투여 후 3~4 시간 이내에 도달한다.

음식물의 영향

이 약의 생체이용률에 대한 음식물의 영향은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 시험대상자에게 단회 투여 후 평가되었다. 음식물은 α-HTBZ 또는 ß-HTBZ의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)에 영향을 미치지 않았으나, C_{max}는 약 50% 증가했다.

(2) 분포

이 약의 α-HTBZ와 ß-HTBZ 대사체의 분포용적의 중앙값(Vc/F)은 각각 약 500 L와 730 L이다.

인간을 대상으로 한 PET-스캔 연구 결과에서, 11C-표지 테트라베나진 또는 α-HTBZ의 정맥 주사 후 방사능이 빠르게 뇌에 분포되어 선조체에 가장 높게 결합하고 피질에는 가장 낮게 결합하는 결과를 보여주었다.

테트라베나진, α-HTBZ 및 ß-HTBZ의 시험관 내 단백질 결합을 인간의 혈장 농도 범위 50 ~ 200 ng/mL에서 실험하였다. 테트라베나진 결합은 82 ~ 85 %, α-HTBZ 결합은 60 ~ 68 %, ß-HTBZ 결합은 59 ~ 63 %였다.

(3) 소실

이 약은 주로 대사체의 형태로 신장 배설된다.

이 약의 총 (α+ß)-HTBZ으로의 반감기는 약 9 ~ 10시간이다. 헌팅톤병 환자 집단에서 이 약의 α-HTBZ 및 ß-HTBZ 대사체의 청소율(CL/F) 중앙값은 각각 약 47 L/시간 및 70 L/시간이다.

① 대사

인체의 간 마이크로솜의 시험관 내 실험은 이 약이 주로 카르보닐 환원효소에 의해 주요 활성 대사체인 α-HTBZ 및 ß-HTBZ로 광범위하게 생체내 변환되고, 주로 CYP2D6에 의해(CYP1A2와 CYP3A4/5의 일부 도움을 받아) 대사되어 여러 개의 작은 대사산물을 형성하였다.

② 배설

6명의 건강한 시험대상자에 대한 물질 수지 연구(mass balance study)에서 이 약 투여량의 75 ~ 86 % 가 소변으로 배설되었고, 투여량의 8 ~ 11 %가 대변에서 회수되었다. 이 약으로부터의 α-HTBZ 및 ß-HTBZ 대사산물의 오배설은 각각 투여용량의 10 % 미만을 차지하였다. 이 약의 산화 대사산물 뿐만 아니라, α-HTBZ 및 ß-HTBZ 대사산물의 황산염 및 글루쿠로니드 접합체가 소변 내의 대사산물의 대다수를 차지하였다.

(4) 특수 집단

① 남성 및 여성 환자

이 약의 α-HTBZ 및 ß-HTBZ의 약동학에 있어 성별에 대한 명백한 영향은 없다.

② 신장애 환자

이 약의 약동학에 대한 신장애의 영향을 평가하기 위한 임상시험은 수행된 바 없다.

③ 간장애 환자

이 약과 그 일차 대사체의 약동학에 대한 간장애의 영향은 연구된 바 없다. 그러나, 테트라베나진의 약동학에 대한 간장애 영향을 평가하기 위해 수행된 임상시험에서 α-HTBZ 및 ß-HTBZ에 대한 노출은 간장애 환자에서 최대 40 % 더 높았으며, 건강한 시험대상자보다 간장애 환자에서 테트라베나진의 평균 C_{max}가 최대 190배까지 더 높았다.

④ CYP2D6 대사저하 환자

약물대사효소인 CYP2D6를 발현하지 않는 환자에서 이 약과 그 대사체의 약동학에 대해 체계적으로 평가된 바 없지만, α-HTBZ 및 ß-HTBZ에 대한 노출은 강력한 CYP2D6 억제제를 투여한 것과 유사하게 증가할 가능성이 있다(약 3배).

(5) 약물 상호작용 시험

이 약, α-HTBZ 및 ß-HTBZ는 CYP 효소의 유도 또는 억제, 또는 P-당단백질과의 상호작용에 대한 시험관 내 실험에서 평가된 바 없다. 테트라베나진의 시험관 내 실험 결과에서 테트라베나진 또는 그 α-HTBZ 또는 ß-HTBZ 대사체가 CYP2D6, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 또는 CYP3A의 임상적으로 유의한 억제를 초래할 가능성을 제시하지 않았다. 시험관 내 실험은 테트라베나진 또는 α-HTBZ 또는 ß-HTBZ 대사체가 CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 또는 CYP2C19의 임상적으로 유의한 유도를 초래할 가능성이 없음을 시사한다. 생체 내에서 테트라베나진 또는 그 α-HTBZ 또는 ß-HTBZ 대사체는 임상적으로 유의한 농도에서 P-당단백질의 기질 또는 억제제가 아닌 것으로 여겨진다.

이 약의 대사체, ß-HTBZ의 2-메틸프로피온산(M1) 및 모노히드록시 테트라베나진(M4)은 시험관 내 약물 상호작용 시험에서 평가되었고 그 결과 M1/M4는 임상적으로 관련 있는 약물 상호작용을 유발할 것으로 예상되지 않는다.

① CYP2D6 억제제

시험관 내 실험은 이 약의 α-HTBZ 및 ß-HTBZ 대사체가 CYP2D6의 기질임을 나타낸다. CYP2D6 억제제가 이 약 및 그 대사체의 약동학에 대해 미치는 영향을 연구하기 위해 24명의 건강한 시험대상자에게 강력한 CYP2D6 억제제인 파록세틴을 매일 20 mg씩 8일간 투여 후 이 약 22.5 mg을 단회 투여하였다. 파록세틴 존재 하에 α-HTBZ의 전신 노출(AUCinf)은 1.9배 더 높았으며, ß-HTBZ은 6.5배 더 높았고, 총 (α+ß)-HTBZ의 AUCinf는 약 3배 증가하였다. 파록세틴은 이 약의 α-HTBZ 및 ß-HTBZ 대사체의 청소율을 감소시켰으며, 평균 반감기는 각각 약 1.5배 및 2.7배 증가하였다. 파록세틴 존재 하에 α-HTBZ 및 ß-HTBZ의 C_{max}는 각각 1.2배, 2.2배 더 높았다.

들록세틴, 테르비나핀, 아미오다론 또는 설트랄린과 같은 중등도 또는 약한 CYP2D6 억제제에 있어서 이 약과 그 대사체에 대한 영향은 평가된 바 없다.

② 디곡신

이 약은 디곡신과의 상호작용에 대해 평가되지 않았다. 디곡신은 P-당단백질의 기질이다. 건강한 시험 대상자에서의 시험은 테트라베나진(25 mg 1일 2회, 3일간)이 디곡신의 생체이용률에 영향을 미치지 않는다는 결과를 보여 주었고, 이 용량에서 테트라베나진은 장관 내의 P-당단백질에 영향을 미치지 않는다는 결과를 제시하였다. 시험관 내 연구는 또한 테트라베나진 또는 그 대사산물이 P-당단백질 억제제임을 시사하지는 않았다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 헌팅톤 무도병 증상을 보이는 90명의 외래 환자를 대상으로 수행한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 연구에서 확립되었다. 헌팅톤병의 진단은 가족력, 신경학적 검사 및 유전자 검사를 바탕으로 하였다. 치료기간은 8주간의 용량 적정기간과 4주간의 용량 유지기간을 포함하여 12주였으며, 이후 1주간의 휴약 기간을 가졌다. 환자들은 치료 중단에 대해 눈가림 되지 않았다. 이 약은 1일 6 mg으로 시작했고, 무도병 증상 치료가 만족스러운 결과를 보이거나, 참기 힘든 이상반응이 나타나거나 혹은 1일 최대용량인 48 mg에 이를 때까지 일주일 간격으로 6 mg씩 증량하여 용량 적정하였다. 일차 유효성 평가변수는 통합된 헌팅톤병 평가 척도(Unified Huntington's Disease Rating Scale, UHDRS)의 한 항목인 총 최대 무도병 증상 점수(Total Maximal Chorea Score)였다. 이 척도에서 무도병 증상은 신체의 서로 다른 7곳에 대해 0에서 4로 평가하였다(0은 무도병 증상 없음을 나타냄). 총 점수의 범위는 0에서 28이다.

등록된 90명의 환자 중 87명의 환자가 시험을 완료하였다. 평균 연령은 54세(범위 23 ~ 74)였다. 환자의 56 %는 남성, 92 %는 백인이었다. 용량적정 후 평균 용량은 1일 40 mg이었다. 표3.과 그림1.은 총 최대 무도병 증상 점수를 근거로 한 무도병 증상에 대한 이 약의 효과를 요약하고 있다. 이 약을 투여 받은 환자의 총 최대 무도병 증상 점수는 기준치 대비 유지 기간(9주와 12주의 평균)에서 약 4.4 단위(unit)만큼 개선되었고, 위약군에서는 약 1.9 단위만큼 개선되었다. 그 치료 효과(-2.5 단위)는 통계적으로 유의하였다(p<0.0001). 유지 평가변수는 9주와 12주 방문 시의 총 최대 무도병 증상 점수의 평균값이다. 13주 추적 방문 시(시험 약물 중단 1주일 후), 이 약을 투여 받은 환자의 총 최대 무도병 증상 점수는 기준치로 복귀했다(그림1.).

표3. 이 약으로 치료받은 헌팅톤병 환자의 총 최대 무도병 증상(TMC) a점수의 기준치부터 유지치료까지의 변화

운동 평가변수	이 약 (N=45)	위약 (N=45)	P 값
총 최대무도증(TMC)[a] 점수의 기준치에서 유지치료까지의 변화[b]	-4.4	-1.9	<0.0001

[a] TMC는 통합된 헌팅톤병 평가 척도(UHDRS)의 부척도이다.
[b] 일차 유효성 평가변수

그림1. 시간에 따른 총 최대 무도병 증상 점수

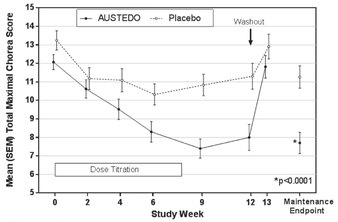
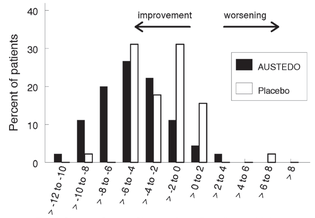


그림2. 총 최대 무도병 증상 점수의 변화 분포



Total Chorea Score: Change from Baseline to Maintenance

그림2.는 총 최대 무도병 증상 점수의 변화에 대한 분포값을 나타낸다. 음수(negative values)는 무도병 증상의 감소를 나타내며, 양수(positive numbers)는 무도병 증상의 증가를 나타낸다.

환자가 평가한 전반적 임상 인상척도 변화(patient-rated global impression of change)로 환자들이 그들의 전반적인 헌팅톤병 증상을 평가하는 지를 측정하하였다. 이 약으로 치료받은 환자의 51 %는 치료 종료시 그들의 증상을 "많이 개선됨" 또는 "매우 많이 개선됨"으로 평가하였다(위약 치료 환자군의 경우, 20 %).

변화에 대한 임상의가 평가한 전반적 임상 인상척도 변화(physician-rated clinical global impression of change) 측면에서 보면 이 약으로 치료받은 환자의 42 %가 치료 종료 시 "많이 개선됨" 또는 "매우 많이 개선됨"으로 평가되었다(위약 투여 환자군의 경우, 13 %).

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

이 약으로 수행한 발암성 시험은 없다.

26주간 테트라베나진 0, 5, 15, 30 mg/kg/일 용량으로 p53+/- 유전자 이식 마우스에 경구 투여 후 관찰하였을 때, 종양의 증가는 없었다.

(2) 변이원성

이 약 및 그 중수소화된 α-HTBZ 및 ß-HTBZ 대사산물은 대사활성화 존재 또는 부재 하에서 시험관 내(박테리아 복귀돌연변이 시험 및 인간 말초 혈액 림프구에서의 염색체 이상시험)에서 음성이었고, 마우스에서 실시한 생체 내 소핵시험에서 음성이었다.

(3) 수태능

이 약의 수태능에 대한 영향은 평가된 바 없다. 이 약 (5, 10 또는 30 mg/kg/일)을 암컷 랫드에 3개월간 경구 투여 시 모든 용량에서 발정 주기 혼란을 초래했다; 시험된 최저 용량은 체표면적(mg/m2) 기준으로 사람에게 권장되는 최대 용량 (48 mg/일)과 유사한 용량이었다.

테트라베나진(5, 15 또는 30 mg/kg/일)을 암컷 랫드에 교미 기간 전 또는 중에 경구 투여하고, 임신 기간 중 7일간 투여했을 때, 5 mg/kg/일 보다 높은 용량에서 발정 주기의 혼란을 초래했다. 치료하지 않는 암컷과 교미 전 또는 중인 수컷에게 테트라베나진 5, 15 또는 30 mg/kg/일 용량을 경구 투여 시, 교미 및 가임지수 또는 정자 파라미터(운동성, 수, 밀도)에 영향을 미치지 않음이 관찰되었다.

(4) 발생독성

임신한 랫드의 기관 형성기에 이 약(5, 10 또는 30 mg/kg/일) 또는 테트라베나진(30 mg/kg/일)을 경구투여 했을 때, 태아발달에 대한 명확한 영향은 없었다. 시험된 최대 용량은 체표면적(mg/m2) 기준으로 사람에게 권장되는 최대용량인 48 mg/일의 6배였다.

토끼의 기관 형성기와 랫드의 임신 및 수유 기간에 투여했을 때 이 약의 효과는 평가된 바 없다.

테트라베나진은 기관 형성기의 임신 중인 토끼에 경구 용량 60 mg/kg/일까지 투여했을 때 태아발달에 영향이 없었다. 테트라베나진을 암컷 랫드에게 기관 형성기 시작부터 수유기까지 5, 15 및 30 mg/kg/일 용량으로 투여했을 때, 15 및 30 mg/kg/일 용량에서 사산 및 출생 후 출생아 사망이 증가하였고, 모든 용량에서 새끼의 성숙이 지연되었다.

[포장단위] 60 정/병(60정/병 X 1)

[저장방법] 기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 빛과 습기를 피하여 보관

※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원 (14-3330 또는 1644-6223)

※ 만약 구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질•변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국 등 판매 업소에 한하여 본사 또는 영업소를 통해 교환하여 드립니다.

이 첨부문서의 개정연월일 이후에 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)이나 (주)한독테바 인터넷 홈페이지(www.teva-handok.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

☎ 소비자 상담전화(02-527-5506)

첨부문서 개정연월일 2023.05.10

[제조자]

Anesta LLC, 4745 Wiley Post Way, Salt Lake City, UT 84116, 미국

[수입자]

㈜한독테바, 대한민국, 서울특별시 강남구 테헤란로 132 (역삼동)

teva

Nosco® complete packaging | individual solutions™
NOSCO GRAPHIC SERVICES
11200 88th Avenue, Pleasant Prairie, WI 53158 | Phone: 847.336.4200
Serving Nosco Facilities in Illinois, Texas, Pennsylvania and New York.
Proof A
7/11/2023

Product Information
Item: 400-33-100070.01
Eval: X5738560
Cust: CEPHALON, INC.
Size: +30. x +12.25
Cephalon Job Number:
NA
Iteration/Draft No:
3.0
Cephalon Art Date:
20-6-23
Cephalon Item Description:
AUSTEDO PI-MG KR

Specified Colors
Black
Head to Head
Item Group EVEJNC

Approved By
Name
Date
☐OK to Print ☐New Proof Required
We must have signed proof before we can begin production.

This proof is to show size, copy placement and color break. Spot PMS colors will be matched on press to: PMS Book, 4 Color Process Digital Color Guide, Extended Gamut Digital Color Guide and/or approved color standards. 4 Color Process proofs are verified to G7 standards and approved for color match.

PDF/X overprint
When correctly rendered in compliance with PDF/X standards no 'x' should appear in any box.
Please check overprint settings should you see an 'x'

오스테도®정6밀리그램(듀테트라베나진)
오스테도®정9밀리그램(듀테트라베나진)
오스테도®정12밀리그램(듀테트라베나진)

(주)한독테바

전문의약품

[원료약품 및 분량] 1정(360.5 mg) 중

오스테도정 6밀리그램

- 유효성분 : 듀테트라베나진(별규) ... 6 mg
- 첨가제(타르색소) : 적색40호, 청색2호
- 기타 첨가제 : 만니톨, 만니톨(분무건조), 미결정셀룰로오스, 부틸히드록시아니솔, 부틸히드록시톨루엔, 산화폴리에틸렌, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II보라색(85F100011), 포비돈, 폴리소르베이트80

오스테도정9밀리그램

- 유효성분 : 듀테트라베나진(별규) ... 9 mg
- 첨가제(타르색소) : 청색2호
- 기타 첨가제 : 만니톨, 만니톨(분무건조), 미결정셀룰로오스, 부틸히드록시아니솔, 부틸히드록시톨루엔, 산화폴리에틸렌, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II파란색(85F90637), 포비돈, 폴리소르베이트80

오스테도정12밀리그램

- 유효성분 : 듀테트라베나진(별규) ... 12 mg
- 첨가제(타르색소) : 청색2호, 황색5호
- 기타 첨가제 : 만니톨, 만니톨(분무건조), 미결정셀룰로오스, 부틸히드록시아니솔, 부틸히드록시톨루엔, 산화폴리에틸렌, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II베이지색(85F170047), 포비돈, 폴리소르베이트80

[성상]

오스테도정6밀리그램: 보라색의 원형 필름코팅정

오스테도정9밀리그램: 파란색의 원형 필름코팅정

오스테도정12밀리그램: 베이지색의 원형 필름코팅정

[효능·효과]

헌팅톤 무도병의 증상 개선

[용법·용량]

1. 투여방법

이 약의 용량은 무도병 증상의 감소 및 내약성을 바탕으로 하여 환자별로 개별적으로 결정한다. 테트라베나진(이 약과 관련 있는 VMAT2 억제제)에서 약물을 전환한 것이 아닌 환자에게 이 약을 처음 투여하는 경우, 이 약의 권장 시작용량은 1일 1회 6 mg이다.

이 약의 용량은 1주일 간격으로 1일 6 mg씩 증량하며, 권장용량범위는 1일 6 mg-48 mg, 최대 권장용량은 1일 48 mg이다.

총 1일 용량이 12 mg 이상인 경우, 2회로 나누어 투여한다.

이 약은 식사와 함께 투여한다.

이 약은 통째로 삼킨다. 정제를 씹거나 부수거나 분할하지 않는다.

2. 테트라베나진에서 이 약으로 전환하는 환자

테트라베나진을 중단하고 그 다음 날 이 약의 투여를 시작한다. 테트라베나진에서 이 약으로 전환하는 환자에 대해 권장되는 이 약의 초기 투여요법은 표1.과 같다.

표1. 테트라베나진에서 이 약으로 전환 시, 권장되는 초기 투여요법

현재 테트라베나진의 1일 용량	이 약의 초기 투여요법
12.5 mg	6 mg, 1일 1회
25 mg	6 mg, 1일 2회
37.5 mg	9 mg, 1일 2회
50 mg	12 mg, 1일 2회
62.5 mg	15 mg, 1일 2회
75 mg	18 mg, 1일 2회
87.5 mg	21 mg, 1일 2회
100 mg	24 mg, 1일 2회

이 약으로 전환한 후, 일주일 간격으로 약물의 용량을 조정할 수 있다.

3. 강력한 CYP2D6 억제제와 병용 시 용량 조절

강력한 CYP2D6 억제제(예, 파록세틴, 플루옥세틴 및 부프로피온과 같은 항우울제, 퀴니딘)를 복용중인 환자의 경우, 이 약의 총 1일 용량은 36 mg(최대 1회 용량 18 mg)을 초과해서는 안 된다.[사용상의 주의사항 5. 상호작용 1)항 참조].

4. 치료의 중단 및 종지

이 약의 치료는 점감(tapering)을 하지 않고 중단할 수 있다. 1주일 이상 치료를 중지한 후 이 약의 치료를 재개할 때 이 약은 다시 용량적정을 해야한다. 이 약의 치료 중지기간이 1주일 미만인 경우, 용량적정 없이 이전 유지 용량으로 치료를 재개할 수 있다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

이 약은 헌팅톤병 환자에서 우울증과 자살충동 및 자살행동(자살경향성)의 위험을 증가시킬 수 있다. 이 약의 사용을 고려하고 있다면 무도병 증상 치료에 대한 임상적인 필요성과 우울증 및 자살경향성 위험 간의 균형을 살펴야 한다. 우울증의 발생 또는 악화, 자살경향성, 행동상의 특이한 변화에 대해 환자를 면밀하게 모니터링 한다. 환자와 보호자 및 가족들에게 우울증과 자살경향성에 대한 위험을 고지하여야 하며, 우려되는 행동을 하는 경우, 담당 의사에게 즉시 알리도록 지시하여야 한다.

우울증, 자살시도 또는 자살생각은 헌팅톤병에서 빈도가 증가하므로 이러한 병력이 있는 환자를 치료할 때 특별히 주의를 기울여야 한다. 이 약은 자살충동이 있는 환자와 우울증 치료를 하지 않았거나 우울증이 적절하게 치료되지 않은 환자에게 투여하지 말아야 한다.

12주, 이중 눈가림, 위약 대조 시험에서, 이 약으로 치료받은 환자의 2%에서 자살생각이 보고되었으나, 위약 투여군에서는 보고되지 않았다; 자살 시도 및 자살은 보고되지 않았다. 이 약으로 치료를 받은 환자의 4%에서 우울증이 보고되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 헌팅톤병 환자 중, 자살충동이 있거나, 우울증을 치료받지 않았거나 적절하게 치료하지 않은 환자

2) 간장애 환자 [9. 간장애 환자에 대한 투여 항 참조]

3) 레세르핀을 복용 중인 환자: 이 약을 시작하기 최소 20일 전에 레세르핀 투여를 중단하여야 한다 [5. 상호작용 3)항 참조].

4) 모노아민 산화효소 억제제(MAOIs)를 복용 중인 환자: 이 약은 MAO 억제제와 병용 투여하지 말아야 하며, MAO 억제제 치료를 중단한 지 14일 이내에 투여해서는 안 된다.

5) 테트라베나진 또는 발베나진을 복용 중인 환자

3. 이상반응

헌팅톤 무도병 증상을 가진 환자를 대상으로 하는 무작위 배정, 12주, 위약 대조 임상시험(이 약 및 위약 투여군 각 45명)에서 이 약 투여군의 8% 이상에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 졸음, 설사, 구강건조 및 피로였다. 이 약을 투여받은 환자의 4% 이상에서 발생하고 위약을 투여 받은 환자보다 발생율이 높았던 이상반응은 표2.에 요약되어 있다.

표2. 이 약을 투여 받은 환자의 4 % 이상에서 경험하고 위약군보다 발생률이 높은 헌팅톤 무도병 환자에서의 이상반응

이상반응	이 약 (N=45), %	위약 (N=45), %
졸음	11	4
설사	9	0
구강건조	9	7
피로	9	4
요로감염	7	2
불면증	7	4
불안	4	2
번비	4	2
타박상	4	2

7%의 환자가 하나 이상의 이상반응으로 인하여 시험 약물의 용량을 감량하였다. 이 약을 투여 받은 환자에서 용량 감량을 유발한 가장 흔한 이상반응은 어지럼증(4%)이었으며, 2%의 환자는 초조로 인해 중단하였다.

4. 일반적 주의

1) 헌팅톤병 환자의 임상적 악화 및 이상사례

헌팅톤병은 기분, 인지, 무도병, 강직 및 기능적 능력 등이 시간의 흐름에 따라 변화하는 것을 특징으로 하는 진행성 장애이다. 이 약을 비롯한 VMAT2 억제제들은 기분, 인지, 강직 및 기능적 능력의 악화를 유발할 수 있다. 처방의는 무도병 증상에 대한 효과 및 진정/졸음, 우울증 및 자살경향성, 파킨슨증, 정좌불능, 안절부절증 및 인지기능 감퇴를 포함하는 발생 가능한 이상반응을 평가함으로써 환자들에게 있어서의 이 약의 필요성을 주기적으로 재평가해야 한다. 이상반응과 기저질환의 진행을 구분하는 것이 어려울 수도 있다; 약물 용량을 줄이거나 투여를 중단하는 것이 임상의가 두 가능성을 구분하는 데에 도움이 될 수 있다. 일부 환자에서는 기저의 무도병 증상이 시간이 흐름에 따라 자연적으로 개선될 수 있고, 이에 이 약의 필요성이 감소될 수도 있다.

2) QTc 연장

이 약은 QT 간격을 연장시킬 수 있으나 권장용량 범위 내로 투여될 경우 그 연장의 정도가 임상적으로 유의하지 않다.

선천성 QT연장 증후군을 가진 환자 및 심장부정맥 병력이 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다. 특정 상황들은 다형성 심실 빈맥(torsade de pointes) 및/또는 돌연사의 발생 위험성을 증가시킬 수 있으며, 이는, 다음의 경우들을 포함하여 QTc 간격을 연장시키는 약물들의 사용과 관련이 있다; 서맥, 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증, QTc 간격을 연장시키는 다른 약물과의 병용, 선천적인 QT 간격 연장

3) 신경이완제 악성증후군 (Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)

신경이완제 악성증후군(NMS)으로 불리우는 치명적일 수 있는 증후군이 도파민성 신경전달을 감소시키는 약물과 관련하여 보고된 바 있다. 이 약을 투여 받은 환자에서 NMS가 관찰되지 않은 반면, 테트라베나진을 투여 받은 환자에서는 관찰된 바 있다. 임상의는 NMS와 관련된 징후 및 증상에 대해 모니터링해야 한다. NMS의 임상징후는 초고열증, 근육강직, 정신상태 변화 및 자율신경 불안정 징후(불규칙한 맥박 또는 혈압, 빈맥, 발한 및 부정맥)등이다. 추가 징후들로서 크레아티닌 포스포키나아제 상승, 마이오글로빈뇨, 횡문근융해증 및 급성 신부전등이 있을 수 있다. NMS의 진단은 복잡할 수 있다; 다른 중대한 질환(예, 패혈, 전신감염) 및 치료하지 않거나 적절하게 치료되지 않은 추체외로장애가 유사한 징후 및 증상들을 나타낼 수 있다, 감별진단에서 중요하게 고려해야 할 사항은 중추성 항콜린제 독성, 열사병, 약물열 및 1차 중추신경계 병리 등이다.

NMS의 관리는 다음을 포함해야 한다.; 이 약을 즉시 중단, 집중적인 증상치료 및 의학적 모니터링, 수반되는 (특정 치료법이 있는)중대한 의학적 문제들의 치료. NMS에 대해 일반적으로 합의된 특정한 약물 치료요법은 없다.

NMS의 재발은 약물치료의 재개와 함께 보고된 바 있다. NMS에서 회복된 후 이 약의 치료가 필요한 경우 환자에게 재발의 징후가 나타나는지 모니터링 해야 한다.

4) 정좌불능, 초조 및 안절부절증

이 약은 헌팅톤병 환자에서 정좌불능, 초조 및 안절부절증의 위험을 증가시킬 수 있다.

헌팅톤 무도병 환자를 대상으로 한 12주, 이중 눈가림, 위약 대조 시험에서 정좌불능, 초조 또는 안절부절증이 위약을 투여받은 환자의 2%에서 보고된 것에 비해 이 약으로 치료받은 환자의 4%에서 보고되었다.

이 약을 받은 환자들은 정좌불능 발생의 지표가 될 수 있는 안절부절증과 초조의 징후 및 증상에 대해 모니터링 되어야 한다. 이 약으로 치료하는 동안 환자에게 정좌불능이 발생한 경우, 이 약의 용량을 감량해야 한다; 일부 환자에서는 치료의 중단이 필요할 수도 있다.

5) 파킨슨증

이 약은 헌팅톤병 또는 지연성 운동이상증 환자에서 파킨슨증을 유발할 수 있다. 파킨슨증은 다른 VMAT2 억제제들에서도 관찰되어 왔다.

헌팅톤병의 경우 기저질환 과정의 일부로 강직이 발생할 수 있기 때문에 잠재적인 약물유발 파킨슨증과 기저의 헌팅톤병 진행을 구분하는 것이 어려울 수 있다. 약물유발 파킨슨증은 무도증을 치료하지 않은 경우보다 일부 헌팅톤병 환자에서 더 큰 기능장애를 유발할 가능성이 있다.

지연성 운동이상증에 이 약으로 치료한 환자들에서 파킨슨증에 대한 시판 후 케이스들이 보고되었다. 징후 및 증상으로서 서동증, 보행장애(몇몇 케이스에서 낙상을 일으킴), 진전의 발생 또는 악화 등이 보고되었다. 대부분의 케이스에서 파킨슨증의 발생은 이 약으로 치료를 시작하거나 용량을 증가시킨 후 첫 2주 내에 일어났다. 추적조사 결과가 있는 케이스들을 보았을 때, 이 약의 치료를 중단 시 파킨슨증은 해결되는 것으로 확인되었다.

이 약으로 치료하는 동안 환자에게 파킨슨증이 발생하면, 이 약의 용량을 감량하여야 한다. 일부 환자에서는 이 약 치료의 중단이 필요할 수도 있다.

6) 진정 및 졸음

진정은 이 약의 일반적인 용량 제한적 이상반응이다. 헌팅톤 무도병 환자를 대상으로 한 12주, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험에서, 졸음은 위약을 투여한 환자의 4%, 이 약으로 치료한 환자의 11%에서 보고되었으, 피로의 경우는 위약을 투여한 환자의 4%, 이 약으로 치료한 환자의 9%에서 보고되었다.

환자는 이 약의 유지용량에 도달하고, 이 약이 어떻게 영향을 미치는지 알 때까지, 자동차를 운전하거나 위험한 기계류를 조작하는 것과 같이 주의력을 요구하는 활동을 해서는 안 된다.

7) 고프로락틴혈증

혈청 프로락틴 수치는 이 약의 개발 프로그램에서 평가되지 않았다. 테트라베나진은 사람에서 혈청 프로락틴 농도를 증가시킨다. 건강한 지원자에게 25 mg의 테트라베나진을 투여한 후 혈장 프로락틴의 최고치가 4~5 배 증가하였다.

시험관 내 조직배양 실험에서 인체에서 유방암의 약 1/3이 프로락틴 의존적임을 확인하였고, 이는 이전에 유방암이 발견되었던 환자에게 이 약의 사용을 고려시, 잠재적으로 중요한 요소임을 나타낸다. 무월경, 유즙분비증, 여성유방증 및 발기부전은 혈청 프로락틴 농도의 증가로 유발될 수 있지만, 대부분의 환자에서 혈청 프로락틴 증가의 임상적인 중요성은 알려져 있지 않다.

이 약 또는 테트라베나진 개발 프로그램에서 평가되지는 않았지만, 혈청 프로락틴 수치의 만성적 증가는 낮은 수치의 에스트로겐과 골다공증 위험의 증가와 관련이 있다. 중후성 고프로락틴혈증에 대한 임상적 의심이 있는 경우 적절한 실험실적 검사를 실시해야 하며, 이 약의 중단을 고려해야 한다.

8) 멜라닌 함유 조직에 결합

이 약 또는 그 대사산물은 멜라닌 함유 조직에 결합하므로, 시간이 흐름에 따라 이러한 조직에 축적될 수 있다. 이는 이 약이 장기간 사용 후 이러한 조직에 독성을 유발할 수 있다는 가능성을 제기한다. 개와 같은 색소 종(pigmented species)에서의 만성 독성시험에서 눈에 대한 안과학적 검사와 현미경 검사는 수행된 바 없다. 사람에서 수행된 안과 모니터링으로는 장기간 노출 후 상해가 발생할 가능성을 배제하기는 어렵다. 이 약이 멜라닌 함유 조직에 결합하는 것에 대한 임상적인 관련성은 알려져 있지 않다. 주기적으로 안과적인 모니터링을 하는 것에 대해 정해진 권고사항은 없지만, 처방의는 이 약을 장기간 사용시 안과적인 영향이 있을 수 있음을 인지하고 있어야 한다.

9) CYP2D6 대사저하 환자

이 약 및 그 대사체의 약동학이 약물 대사 효소를 발현하지 않는 환자에서 체계적으로 평가된 바 없지만, α-HTBZ 및 β-HTBZ에 대한 노출은 강력한 CYP2D6 억제제를 투여했을 때와 유사하게 증가할 가능성이 있다(약 3배). CYP2D6 대사저하 환자에서 이 약의 1일 용량은 36mg (최대 1회 용량 18mg)을 초과하지 않아야 한다.

5. 상호작용

1) 강력한 CYP2D6 억제제

이 약을 안정적인 용량으로 유지하고 있던 환자에게 강력한 CYP2D6 억제제를 추가하는 경우, 이 약 용량의 감량이 필요할 수 있다. 강력한 CYP2D6 억제제(예, 파록세틴, 플루옥세틴, 퀴니딘, 부프로피온)와의 병용은 이 약의 활성형 디히드로 대사체의 전신 노출을 약 3배 증가시키는 것으로 나타났다. 강력한 CYP2D6 억제제를 복용하는 환자에서, 이 약의 1일 용량은 36 mg을 초과해서는 안되며 이 약의 1회 용량은 최대 18 mg을 초과해서는 안 된다.

2) 레세르핀

레세르핀은 VMAT2에 비가역적으로 결합하며, 그 기간은 수일이다. 처방의는 이 약을 처방하기 전에 과량 투여의 위험성과 중추신경계의 세로토닌과 노르에피네프린의 큰 고갈을 감소시키기 위해 무도병 증상이 다시 나타나기를 기다려야 한다. 레세르핀을 중단한 후 이 약을 시작하기 전까지 적어도 20일의 간격을 두어야 한다. 이 약과 레세르핀은 병용해서는 안 된다.

3) MAO 억제제(Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOIs)

이 약은 MAO 억제제를 복용하는 환자에게 금기이다. 이 약은 MAO 억제제와 함께 사용하거나 MAO 억제제 치료를 중단한지 14일 이내에 사용해서는 안 된다.

4) 신경이완제

이 약과 도파민 길항제 또는 항정신병약을 병용하였을 때, 파킨슨증, 신경이완제 악성증후군(NMS) 및 정좌불능의 위험이 증가될 수 있다.

5) 알코올 또는 다른 진정제

알코올 또는 다른 진정제는 상가효과가 있을 수 있으며, 진정과 졸음을 악화시킬 수 있다.

6) 테트라베나진 또는 발베나진과의 병용

이 약은 현재 테트라베나진 또는 발베나진을 투여하는 환자에게 금기이다. 이 약은 테트라베나진 중단 다음 날 시작할 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서의 이 약 사용이 발달상의 위험과 관련 있다는 적절한 자료는 없다. 기관 형성기의 랫드에게 이 약을 투여했을 때, 태아의 발달에 명확한 유해반응을 초래하지 않았다. 그러나, 임신 및 수유 중의 랫드에 대한 테트라베나진 투여는 사산 및 출생 후 출생아 사망 증가의 결과를 낳았다.

2) 수유부

모유 내에 이 약 또는 대사체의 존재, 수유를 받는 영아에 대한 영향 또는 모유 생성에 미치는 약물의 영향에 대한 자료는 없다. 모유 수유에 대한 발달 및 건강상의 이익은 수유부에 대한 이 약의 임상적인 필요성과 수유를 받는 영아에 대한 잠재적인 유해 반응과 함께 고려되어야 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상 시험은 충분한 수의 65세 이상 환자를 포함하지 않았다. 보고된 다른 임상 경험에서 고령자와 젊은 환자 간의 반응 차이가 확인되지 않았다. 일반적으로, 고령자에서의 용량 선정은 주의를 기울여야 한다. 보통, 용량 범위내에서 가장 낮은 용량으로 시작하고, 더 높은 빈도로 간, 신장, 심장의 기능장애 및 동반질환 또는 다른 약물 치료를 감안해야 한다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

간장애가 이 약 및 그 일차 대사체의 약동학에 미치는 영향은 연구된 바 없다. 그러나, 테트라베나진으로 수행된 임상시험에서 간장애 환자의 경우 테트라베나진과 그 활성대사산물의 노출이 크게 증가였다. 이 노출 증가의 임상적 중요성은 평가된 바 없지만, 중대한 이상반응의 위험이 더 크다는 우려 때문에 이 약의 간장애 환자에서의 사용은 금기이다.

10. 과량 투여시의 처치

테트라베나진의 문헌에 100 mg부터 1 g 범위의 과량 투여에 대해 보고된 바 있다. 과량 투여로 인해 다음 이상반응들이 발생하였다: 급성 근 긴장 이상, 안구운동발작, 구역 및 구토, 발한, 진정, 저혈압, 착란, 설사, 환각, 발적 및 진전. 치료는 중추신경계에 작용하는 약물의 일반적인 과량 투여 관리 조치들로 이루어진다. 일반적인 지지요법과 대증요법이 권장되며, 심박과 활력징후가 모니터링 되어야 한다. 과량투여를 관리할 때, 여러 약물이 관련되었을 가능성을 항상 고려해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약이 헌팅톤 무도병의 증상 개선에 효과를 나타내는 정확한 기전은 알려지지 않았으나, 신경말단에서 모노아민(예, 도파민, 세로토닌, 노르에피네프린 및 히스타민)의 가역적인 제거제로서의 효과가 관련 있다고 여겨진다. 이 약의 주요 순환성 대사체(α-HTBZ과 ß-HTBZ)는 VMAT2의 가역적 억제제로 모노아민이 소포로 흡수되는 것을 감소시키며, 저장된 모노아민 저장을 감소시킨다.

(2) 약력학

ⓘ 심장 전기 생리학

최대 권장용량에서 이 약은 임상적으로 유의미한 QT 간격의 연장을 유발하지 않는다. 건강한 CYP2D6 대사 표현형 별 (extensive 또는 intermediate 및 poor metabolizer) 지원자를

1001187_s3

Austedo tablets
오스테도정
(듀테트라베나진)
400-33-100070.01
MAT 400-33-100070.01
전문의약품
한독테바

Austedo tablets
오스테도정
(듀테트라베나진)
400-33-100070.01
MAT 400-33-100070.01
전문의약품
한독테바

Nosco®
complete packaging | individual solutions™
NOSCO GRAPHIC SERVICES
11200 88th Avenue, Pleasant Prairie, WI 53158 | Phone: 847.336.4200
Serving Nosco Facilities in Illinois, Texas, Pennsylvania and New York.

Proof A
7/11/2023

Product Information	Specified Colors	Approved By
Item: 400-33-100070.01 **Eval:** X5738560 Cust: CEPHALON, INC. Size: +30. x +12.25 Cephalon Job Number: NA Iteration/Draft No: 3.0 Cephalon Art Date: 20-6-23 Cephalon Item Description: AUSTEDO PI-MG KR	Black Head to Head Item Group: EVEJNC	Name Date ☐OK to Print ☐New Proof Required We must have signed proof before we can begin production. This proof is to show size, copy placement and color break. Spot PMS colors will be matched on press to: PMS Book, 4 Color Process Digital Color Guide, Extended Gamut Digital Color Guide and/or approved color standards. 4 Color Process proofs are verified to G7 standards and approved for color match.

PDF/X overprint
When correctly rendered in compliance with PDF/X standards no 'x' should appear in any box.
Please check overprint settings should you see an 'x'

대상으로 실시한 임상시험에서 QTc 연장에 대한 노출-반응을 분석한 결과에 따르면, 이 약 24 mg 및 48 mg 단회 투여 후 노출에서 임상적으로 유의미한 QTc 연장효과는 배제될 수 있다.

ⓒ 멜라닌 결합

이 약 및 그 대사체는 색소성 쥐(pigmented rats)의 멜라닌을 포함하는 조직(즉, 눈, 피부, 털)에 결합한다. 방사성 동위원소로 표지된 이 약을 단회 경구 투여하였을 때, 투여 후 35일째에 눈과 털에서 방사능이 여전히 검출되었다.

2) 약동학적 정보

최대 25 mg까지 경구 투여 후, 이 약의 혈장 중 농도는 이 약의 활성 중수소화된 디히드로대사체(HTBZ), α-HTBZ 및 ß-HTBZ에 대한 광범위한 간 대사로 인해 일반적으로 검출한계 이하였다. 이 약의 단회(6 ~ 24 mg) 또는 다회 투여 후(7.5 ~ 22.5 mg 1일 2회), 활성 대사체에 대한 C_{max} 및 AUC의 선형 용량 의존성이 관찰되었다.

(1) 흡수

이 약의 경구 투여 후, 흡수 정도는 최소 80 %였다.

경구 투여 후 이 약의 혈장 중 농도는 일반적으로 검출 한계 이하였다. 중수소화된 α-HTBZ와 ß-HTBZ의 최고 혈장 중 농도(C_{max})는 투여 후 3~4 시간 이내에 도달한다.

음식물의 영향

이 약의 생체이용률에 대한 음식물의 영향은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 시험대상자에게 단회 투여 후 평가되었다. 음식물은 α-HTBZ 또는 ß-HTBZ의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)에 영향을 미치지 않았으나, C_{max}는 약 50% 증가했다.

(2) 분포

이 약의 α-HTBZ와 ß-HTBZ 대사체의 분포용적의 중앙값(Vc/F)은 각각 약 500 L와 730 L이다.

인간을 대상으로 한 PET-스캔 연구 결과에서, 11C-표지 테트라베나진 또는 α-HTBZ의 정맥 주사 후 방사능이 빠르게 뇌에 분포되어 선조체에 가장 높게 결합하고 피질에는 가장 낮게 결합하는 결과를 보여주었다.

테트라베나진, α-HTBZ 및 ß-HTBZ의 시험관 내 단백질 결합을 인간의 혈장 농도 범위 50 ~ 200 ng/mL에서 실험하였다. 테트라베나진 결합은 82 ~ 85 %, α-HTBZ 결합은 60 ~ 68 %, ß-HTBZ 결합은 59 ~ 63 %였다.

(3) 소실

이 약은 주로 대사체의 형태로 신장 배설된다.

이 약의 총 (α+ß)-HTBZ으로의 반감기는 약 9 ~ 10시간이다. 헌팅톤병 환자 집단에서 이 약의 α-HTBZ 및 ß-HTBZ 대사체의 청소율(CL/F) 중앙값은 각각 약 47 L/시간 및 70 L/시간이다.

① 대사

인체의 간 마이크로솜의 시험관 내 실험은 이 약이 주로 카르보닐 환원효소에 의해 주요 활성 대사체인 α-HTBZ 및 ß-HTBZ로 광범위하게 생체내 변환되고, 주로 CYP2D6에 의해(CYP1A2와 CYP3A4/5의 일부 도움을 받아) 대사되어 여러 개의 작은 대사산물을 형성하였다.

② 배설

6명의 건강한 시험대상자에 대한 물질 수지 연구(mass balance study)에서 이 약 투여량의 75 ~ 86 % 가 소변으로 배설되었고, 투여량의 8 ~ 11 %가 대변에서 회수되었다. 이 약으로부터의 α-HTBZ 및 ß-HTBZ 대사산물의 오배설은 각각 투여용량의 10 % 미만을 차지하였다. 이 약의 산화 대사산물 뿐만 아니라, α-HTBZ 및 ß-HTBZ 대사산물의 황산염 및 글루쿠로니드 접합체가 소변 내의 대사산물의 대다수를 차지하였다.

(4) 특수 집단

① 남성 및 여성 환자

이 약의 α-HTBZ 및 ß-HTBZ의 약동학에 있어 성별에 대한 명백한 영향은 없다.

② 신장애 환자

이 약의 약동학에 대한 신장애의 영향을 평가하기 위한 임상시험은 수행된 바 없다.

③ 간장애 환자

이 약과 그 일차 대사체의 약동학에 대한 간장애의 영향은 연구된 바 없다. 그러나, 테트라베나진의 약동학에 대한 간장애 영향을 평가하기 위해 수행된 임상시험에서 α-HTBZ 및 ß-HTBZ에 대한 노출은 간장애 환자에서 최대 40 % 더 높았으며, 건강한 시험대상자보다 간장애 환자에서 테트라베나진의 평균 C_{max}가 최대 190배까지 더 높았다.

④ CYP2D6 대사저하 환자

약물대사효소인 CYP2D6를 발현하지 않는 환자에서 이 약과 그 대사체의 약동학에 대해 체계적으로 평가된 바 없지만, α-HTBZ 및 ß-HTBZ에 대한 노출은 강력한 CYP2D6 억제제를 투여한 것과 유사하게 증가할 가능성이 있다(약 3배).

(5) 약물 상호작용 시험

이 약, α-HTBZ 및 ß-HTBZ는 CYP 효소의 유도 또는 억제, 또는 P-당단백질과의 상호작용에 대한 시험관 내 실험에서 평가된 바 없다. 테트라베나진의 시험관 내 실험결과에서 테트라베나진 또는 그 α-HTBZ 또는 ß-HTBZ 대사체가 CYP2D6, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 또는 CYP3A의 임상적으로 유의한 억제를 초래할 가능성을 제시하지 않았다. 시험관 내 실험은 테트라베나진 또는 α-HTBZ 또는 ß-HTBZ 대사체가 CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 또는 CYP2C19의 임상적으로 유의한 유도를 초래할 가능성이 없음을 시사한다. 생체 내에서 테트라베나진 또는 그 α-HTBZ 또는 ß-HTBZ 대사체는 임상적으로 유의한 농도에서 P-당단백질의 기질 또는 억제제가 아닌 것으로 여겨진다.

이 약의 대사체, ß-HTBZ의 2-메틸프로피온산(M1) 및 모노히드록시 테트라베나진(M4)은 시험관 내 약물 상호작용 시험에서 평가되었고 그 결과 M1/M4는 임상적으로 관련 있는 약물 상호작용을 유발할 것으로 예상되지 않는다.

① CYP2D6 억제제

시험관 내 실험은 이 약의 α-HTBZ 및 ß-HTBZ 대사체가 CYP2D6의 기질임을 나타낸다. CYP2D6 억제제가 이 약 및 그 대사체의 약동학에 대해 미치는 영향을 연구하기 위해 24명의 건강한 시험대상자에게 강력한 CYP2D6 억제제인 파록세틴을 매일 20 mg씩 8일간 투여 후 이 약 22.5 mg을 단회 투여하였다. 파록세틴 존재 하에 α-HTBZ의 전신 노출(AUCinf)은 1.9배 더 높았으며, ß-HTBZ은 6.5배 더 높았고, 총 (α+ß)-HTBZ의 AUCinf는 약 3배 증가하였다. 파록세틴은 이 약의 α-HTBZ 및 ß-HTBZ 대사체의 청소율을 감소시켰으며, 평균 반감기는 각각 약 1.5배 및 2.7배 증가하였다. 파록세틴 존재 하에 α-HTBZ 및 ß-HTBZ의 C_{max}는 각각 1.2배, 2.2배 더 높았다.

들록세틴, 테르비나핀, 아미오다론 또는 설트랄린과 같은 중등도 또는 약한 CYP2D6 억제제에 있어서 이 약과 그 대사체에 대한 영향은 평가된 바 없다.

② 디곡신

이 약은 디곡신과의 상호작용에 대해 평가되지 않았다. 디곡신은 P-당단백질의 기질이다. 건강한 시험 대상자에서의 시험은 테트라베나진(25 mg 1일 2회, 3일간)이 디곡신의 생체이용률에 영향을 미치지 않는다는 결과를 보여 주었고, 이 용량에서 테트라베나진은 장관 내의 P-당단백질에 영향을 미치지 않는다는 결과를 제시하였다. 시험관 내 연구는 또한 테트라베나진 또는 그 대사산물이 P-당단백질 억제제임을 시사하지는 않았다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 헌팅톤 무도병 증상을 보이는 90명의 외래 환자를 대상으로 수행한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 연구에서 확립되었다. 헌팅톤병의 진단은 가족력, 신경학적 검사 및 유전자 검사를 바탕으로 하였다. 치료기간은 8주간의 용량 적정기간과 4주간의 용량 유지기간을 포함하여 12주였으며, 이후 1주간의 휴약 기간을 가졌다. 환자들은 치료 중단에 대해 눈가림 되지 않았다. 이 약은 1일 6 mg으로 시작했고, 무도병 증상 치료가 만족스러운 결과를 보이거나, 참기 힘든 이상반응이 나타나거나 혹은 1일 최대용량인 48 mg에 이를 때까지 일주일 간격으로 6 mg씩 증량하여 용량 적정하였다. 일차 유효성 평가변수는 통합된 헌팅톤병 평가 척도(Unified Huntington's Disease Rating Scale, UHDRS)의 한 항목인 총 최대 무도병 증상 점수(Total Maximal Chorea Score)였다. 이 척도에서 무도병 증상은 신체의 서로 다른 7곳에 대해 0에서 4로 평가하였다(0은 무도병 증상 없음을 나타냄). 총 점수의 범위는 0에서 28이다.

등록된 90명의 환자 중 87명의 환자가 시험을 완료하였다. 평균 연령은 54세(범위 23 ~ 74)였다. 환자의 56 %는 남성, 92 %는 백인이었다. 용량적정 후 평균 용량은 1일 40 mg이었다. 표3.과 그림1.은 총 최대 무도병 증상 점수를 근거로 한 무도병 증상에 대한 이 약의 효과를 요약하고 있다. 이 약을 투여 받은 환자의 총 최대 무도병 증상 점수는 기준치 대비 유지 기간(9주와 12주의 평균)에서 약 4.4 단위(unit)만큼 개선되었고, 위약군에서는 약 1.9 단위만큼 개선되었다. 그 치료 효과(-2.5 단위)는 통계적으로 유의하였다(p<0.0001). 유지 평가변수는 9주와 12주 방문 시의 총 최대 무도병 증상 점수의 평균값이다. 13주 추적 방문 시(시험 약물 중단 1주일 후), 이 약을 투여 받은 환자의 총 최대 무도병 증상 점수는 기준치로 복귀했다(그림1.).

표3. 이 약으로 치료받은 헌팅톤병 환자의 총 최대 무도병 증상(TMC) a점수의 기준치부터 유지치료까지의 변화

운동 평가변수	이 약 (N=45)	위약 (N=45)	P 값
총 최대무도증(TMC)[a] 점수의 기준치에서 유지치료까지의 변화[b]	-4.4	-1.9	<0.0001

[a] TMC는 통합된 헌팅톤병 평가 척도(UHDRS)의 부척도이다.
[b] 일차 유효성 평가변수

그림1. 시간에 따른 총 최대 무도병 증상 점수

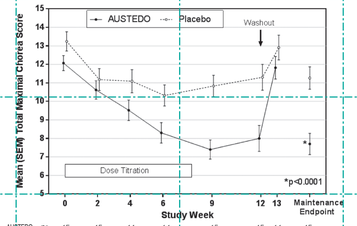


그림2. 총 최대 무도병 증상 점수의 변화 분포

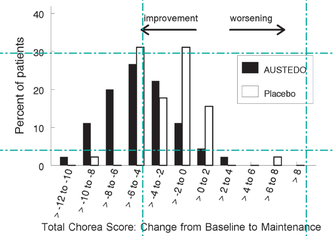


그림2.는 총 최대 무도병 증상 점수의 변화에 대한 분포값을 나타낸다. 음수(negative values)는 무도병 증상의 감소를 나타내며, 양수(positive numbers)는 무도병 증상의 증가를 나타낸다.

환자가 평가한 전반적 임상 인상척도 변화(patient-rated global impression of change)로 환자들이 그들의 전반적인 헌팅톤병 증상을 평가하는 지를 측정하였다. 이 약으로 치료받은 환자의 51 %는 치료 종료시 그들의 증상을 "많이 개선됨" 또는 "매우 많이 개선됨"으로 평가하였다(위약 '치료 환자군의 경우, 20 %).

변화에 대한 임상의가 평가한 전반적 임상 인상척도 변화(physician-rated clinical global impression of change) 측면에서 보면 이 약으로 치료받은 환자의 42 %가 치료 종료 시 "많이 개선됨" 또는 "매우 많이 개선됨"으로 평가되었다(위약 투여 환자군의 경우, 13 %).

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

이 약으로 수행한 발암성 시험은 없다.

26주간 테트라베나진 0, 5, 15, 30 mg/kg/일 용량으로 p53+/- 유전자 이식 마우스에 경구 투여 후 관찰하였을 때, 종양의 증가는 없었다.

(2) 변이원성

이 약 및 그 중수소화된 α-HTBZ 및 ß-HTBZ 대사산물은 대사활성화 존재 또는 부재 하에서 시험관 내(박테리아 복귀 돌연변이 시험 및 인간 말초 혈액 림프구에서의 염색체 이상시험)에서 음성이었고, 마우스에서 실시한 생체 내 소핵시험에서 음성이었다.

(3) 수태능

이 약의 수태능에 대한 영향은 평가된 바 없다. 이 약 (5, 10 또는 30 mg/kg/일)을 암컷 랫드에 3개월간 경구 투여 시 모든 용량에서 발정 주기 혼란을 초래했다; 시험된 최저 용량은 체표면적(mg/m2) 기준으로 사람에게 권장되는 최대 용량 (48 mg/일)과 유사한 용량이었다.

테트라베나진(5, 15 또는 30 mg/kg/일)을 암컷 랫드에 교미 기간 전 또는 중에 경구 투여하고, 임신 기간 중 7일간 투여했을 때, 5 mg/kg/일 보다 높은 용량에서 발정 주기의 혼란을 초래했다. 치료하지 않는 암컷과 교미 전 또는 중인 수컷에게 테트라베나진 5, 15 또는 30 mg/kg/일 용량을 경구 투여 시, 교미 및 가임지수 또는 정자 파라미터(운동성, 수, 밀도)에 영향을 미치지 않음이 관찰되었다.

(4) 발생독성

임신한 랫드의 기관 형성기에 이 약(5, 10 또는 30 mg/kg/일) 또는 테트라베나진(30 mg/kg/일)을 경구투여 했을 때, 태아발달에 대한 명확한 영향은 없었다. 시험된 최대 용량은 체표면적(mg/m2) 기준으로 사람에게 권장되는 최대용량인 48 mg/일의 6배였다.

토끼의 기관 형성기와 랫드의 임신 및 수유 기간에 투여했을 때 이 약의 효과는 평가된 바 없다.

테트라베나진은 기관 형성기의 임신 중인 토끼에 경구 용량 60 mg/kg/일까지 투여했을 때 태아발달에 영향이 없었다. 테트라베나진을 암컷 랫드에게 기관 형성기 시작부터 수유기까지 5, 15 및 30 mg/kg/일 용량으로 투여했을 때, 15 및 30 mg/kg/일 용량에서 사산 및 출생 후 출생아 사망이 증가하였고, 모든 용량에서 새끼의 성숙이 지연되었다.

[포장단위] 60 정/병(60정/병 X 1)

[저장방법] 기밀용기, 실온(1-30°C)보관, 빛과 습기를 피하여 보관

※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원 (14-3330 또는 1644-6223)

※ 만약 구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질•변패, 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국 등 판매 업소에 한하여 본사 또는 영업소를 통해 교환하여 드립니다.

이 첨부문서의 개정연월일 이후에 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)이나 (주)한독테바 인터넷 홈페이지(www.teva-handok.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

☎ 소비자 상담전화(02-527-5506)

첨부문서 개정연월일 2023.05.10

[제조자]

Anesta LLC, 4745 Wiley Post Way, Salt Lake City, UT 84116, 미국

[수입자]

㈜한독테바, 대한민국, 서울특별시 강남구 테헤란로 132 (역삼동)

teva

Nosco® complete packaging | individual solutions™
NOSCO GRAPHIC SERVICES
11200 88th Avenue, Pleasant Prairie, WI 53158 | Phone: 847.336.4200
Serving Nosco Facilities in Illinois, Texas, Pennsylvania and New York.
Proof A
7/11/2023

Product Information
Item: 400-33-100070.01
Eval: X5738560
Cust: CEPHALON, INC.
Size: +30. x +12.25
Cephalon Job Number: NA
Iteration/Draft No: 3.0
Cephalon Art Date: 20-6-23
Cephalon Item Description: AUSTEDO PI-MG KR

Specified Colors
Black
Head to Head
Item Group: EVE/ENC

Approved By
Name
Date
☐OK to Print ☐New Proof Required
We must have signed proof before we can begin production.

This proof is to show size, copy placement and color break. Spot PMS colors will be matched on press to: PMS Book, 4 Color Process Digital Color Guide, Extended Gamut Digital Color Guide and/or approved color standards. 4 Color Process proofs are verified to G7 standards and approved for color match.

PDF/X overprint
When correctly rendered in compliance with PDF/X standards no 'x' should appear in any box.
Please check overprint settings should you see an 'x'

Webscan TruCheck™ USB Verification Report

Software Version: 3.03.63, Unit Serial: TC-829-0519-006
Verified: Tue 11-Jul-2023 11:11:13 AM, Last Calibrated: Thu 15-Jun-2023 12:43:38 PM

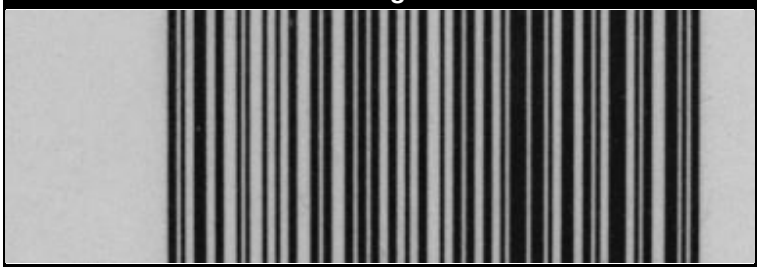
Report Summary

Data	4003310007001
Symbology	C128

Verification Grades

Standard	Grade	Aperture	Wavelength	Formal Grade
ANSI/ISO	A (3.9)	06	660	3.9/06/660

Image



ANSI/ISO Parameter Avg Values

1. EDGE	67	4.0	PASS
2. Reflectance Light / Reflectance Dark (Rl/Rd)	92/7	4.0	PASS
3. Symbol Contrast (SC)	85%	4.0	PASS
4. Minimum Edge Contrast (MinEC)	63%	4.0	PASS
5. Modulation (MOD)	74%	4.0	PASS
6. Defect (Def)	1%	4.0	PASS
7. Decode (DCD)	10/10	4.0	PASS
8. Decodability (DEC)	65%	4.0	PASS
9. Minimum Quiet Zone (MinQZ)	>15	4.0	PASS

General Characteristics & Traditional Parameters

C128 Link Flag	OFF
BWG	1%
BWG	+0.1 MIL
Nominal X Dim	8.1 mil
Inspection Zone Height	467 MILS
Decodable Symbol Height	469.2 MILS
PCS	92.4%
MRD	37% (75-38)
Traditional Params	Pass
Traditional Tol	3.2 mil
Avg Bar/Space Deviation	0% of Nominal X
Max Bar/Space Growth	3% of Traditional Tol
Max Bar/Space Reduction	0% of Traditional Tol
#Els Out of Traditional Tols	0
SYMBOL IN SPEC	

Traditional Parameter Values

Traditional Tol	3.2 mil
#Els Out of Traditional Tols	0

Webscan TruCheck™ USB Verification Report

Software Version: 3.03.63, Unit Serial: TC-829-0519-006
Verified: Tue 11-Jul-2023 11:11:13 AM, Last Calibrated: Thu 15-Jun-2023 12:43:38 PM

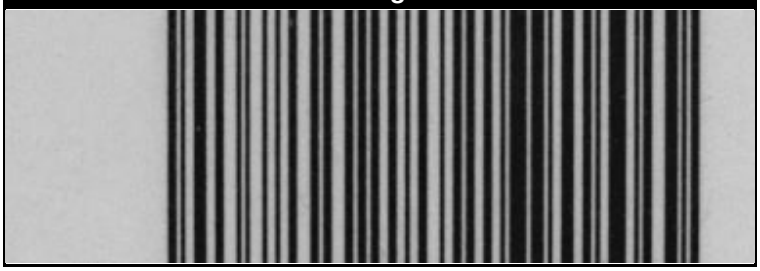
Report Summary

Data	4003310007001
Symbology	C128

Verification Grades

Standard	Grade	Aperture	Wavelength	Formal Grade
ANSI/ISO	A (3.9)	06	660	3.9/06/660

Image



ANSI/ISO Parameter Avg Values

1. EDGE	67	4.0	PASS
2. Reflectance Light / Reflectance Dark (Rl/Rd)	92/7	4.0	PASS
3. Symbol Contrast (SC)	85%	4.0	PASS
4. Minimum Edge Contrast (MinEC)	63%	4.0	PASS
5. Modulation (MOD)	74%	4.0	PASS
6. Defect (Def)	1%	4.0	PASS
7. Decode (DCD)	10/10	4.0	PASS
8. Decodability (DEC)	65%	4.0	PASS
9. Minimum Quiet Zone (MinQZ)	>15	4.0	PASS

General Characteristics & Traditional Parameters

C128 Link Flag	OFF
BWG	1%
BWG	+0.1 MIL
Nominal X Dim	8.1 mil
Inspection Zone Height	467 MILS
Decodable Symbol Height	469.2 MILS
PCS	92.4%
MRD	37% (75-38)
Traditional Params	Pass
Traditional Tol	3.2 mil
Avg Bar/Space Deviation	0% of Nominal X
Max Bar/Space Growth	3% of Traditional Tol
Max Bar/Space Reduction	0% of Traditional Tol
#Els Out of Traditional Tols	0
SYMBOL IN SPEC	

Traditional Parameter Values

Traditional Tol	3.2 mil
#Els Out of Traditional Tols	0